

Nancy 1968

G. Deutsch

N° d'ordre: 68-281

THESES
présentées
A LA FACULTE DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITE DE NANCY

pour obtenir le
GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

Georges TEUTSCH
Licencié ès Sciences

Première thèse

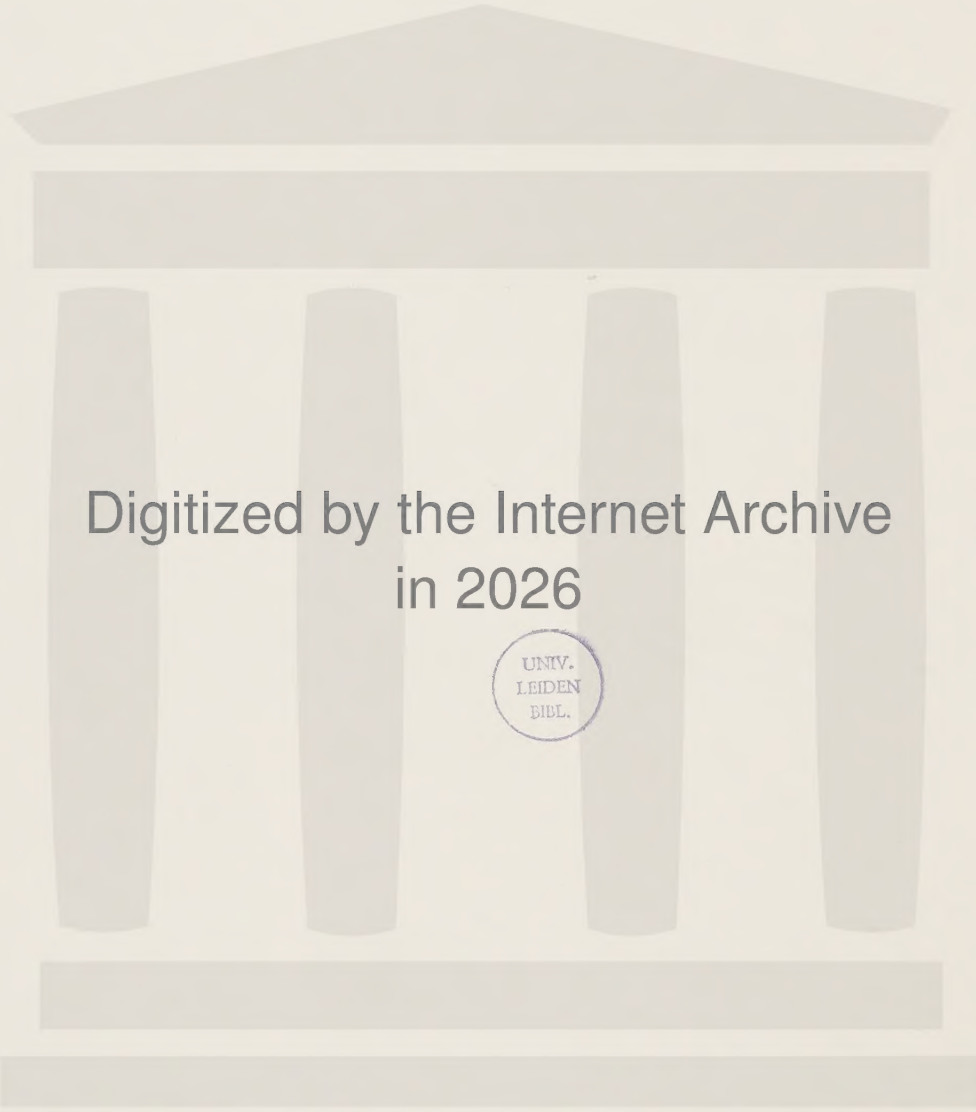
ETUDES STEREOCHIMIQUES DANS LA SERIE
DU A HOMO (5 α) CHOLESTANE

Deuxième thèse

Proposition donnée par la Faculté

Soutenues le 12 janvier 1968, devant la Commission d'Examen:

MM. R. GIBERT	Président
M. JOZEFOWICZ	Examineurs
J. LEVISALLES	



Digitized by the Internet Archive
in 2026



https://archive.org/details/IA41551919_0018

N° 549. — Stéréochimie XXXI (*) A-homo stéroïdes

1 — A-homo (5 α) cholestanone-4 (**)

par Jacques LEVISALLES, Georges TEUTSCH et Igor TKATCHENKO.

(Laboratoire de chimie organique (***), Faculté des Sciences, 1, rue Grandville, 54-Nancy.)

(Manuscrit reçu le 24.4.69.)

On décrit une méthode spécifique pour préparer la A-homo (5 α) cholestanone-4 **2**, par addition de dibromocarbène sur l'éther méthylique **7** de l'énol de la (5 α) cholestanone-3, suivie d'une solvolysé en présence d'ions argent du produit d'addition **9b**, et hydrogénation catalytique du produit de solvolysé **10b**. On montre au moyen de la dispersion rotatoire et du dichroïsme circulaire, et à l'aide de quelques réactions chimiques simples, que les préparations antérieures de la cétone **2** conduisaient en fait à des mélanges de la cétone **2** et de son isomère, la A-homo (5 α) cholestanone-3 **12**, qui sont inséparables par des méthodes purement physiques.

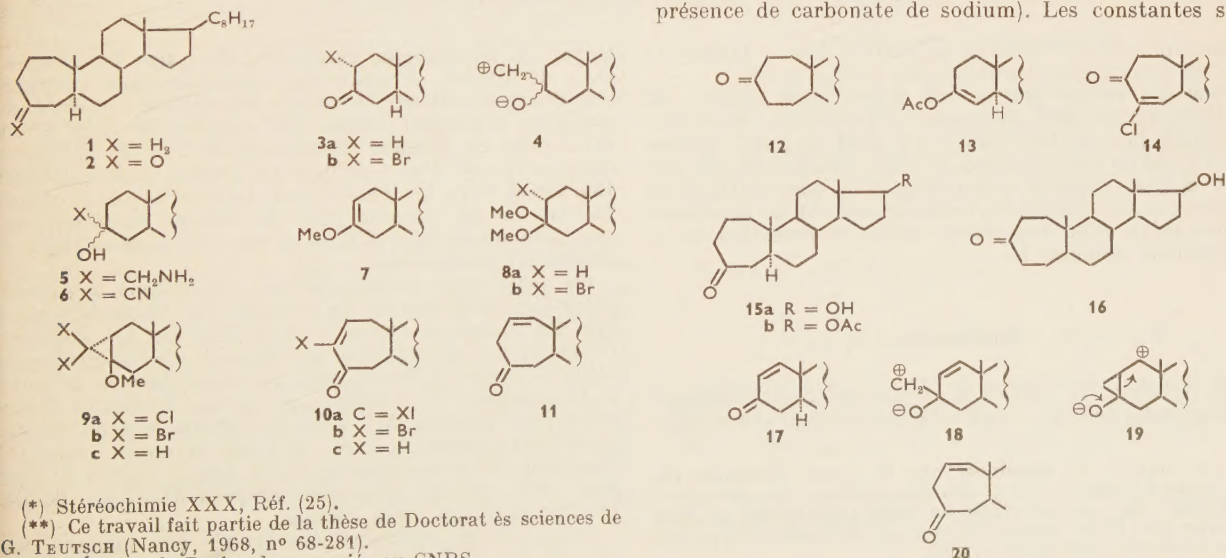
L'analyse conformationnelle des cycles carbonés à 7 chaînons est loin d'avoir été étudiée de façon aussi poussée que celle des cycles à 6 chaînons. Lorsque l'étude rapportée dans ce mémoire et les mémoires suivants a débuté (en 1964), il existait très peu d'éléments expérimentaux permettant de vérifier les calculs de HENDRICKSON (1). C'est avec l'espoir d'apporter ces éléments expérimentaux que la présente étude a été engagée vers la synthèse et la détermination des constantes physiques de stéroïdes renfermant un cycle A agrandi comme **1a**. Ces stéroïdes présentent en effet le double avantage de constituer des substrats rigides, et doués de pouvoir rotatoire, ce qui permet à la fois d'éliminer certaines ambiguïtés conformationnelles, et de mettre en jeu les puissantes méthodes d'études de structures, que sont la dispersion rotatoire (D.R.) (2) et le dichroïsme circulaire (D.C.) (3). Après le début de ce travail, SNATZKE, ZEEH et MULLER (4), JONES, ZANDER et PRICE (5), KOHOUT, FAJKOŠ et ŠORM (6), et enfin NUSSIM et MAZUR (7) ont publié un certain nombre de résultats expérimentaux et les ont interprétés à la lumière des prédictions de HENDRICKSON (1).

Le composé de base, qui a été choisi pour accéder à cette série, est la A-homo (5 α) cholestanone-4 **2** qui avait été décrite antérieurement par GOLDBERG et KIRCHENSTIENER (8) et par NELSON et SHUT (9). Durant le cours de ce travail, la préparation de **2** a été décrite à nouveau par MEAKINS et MORRIS (10) et par JONES, PRICE et ZANDER (11-13). Toutes les préparations font appel à une extension de cycle de la (5 α) cholestanone-3 **3a**, par l'intermédiaire

des ions bipolaires **4**. Ces ions peuvent être préparés par action du diazométhane sur **3a** (9, 10), ou par désamination nitreuse du mélange des amines **5**, obtenu lui-même par réduction du mélange des cyanhydrines **6** de la (5 α) cholestanone-3 **3a** (8, 11). Ces méthodes ne sont pas à l'abri de certaines critiques (*vide infra*) et la méthode suivante, qui est totalement dépourvue d'ambiguïté, a donc été choisie.

L'éther méthylique **7** de l'énol de la (5 α) cholestanone-3 **3a** peut être préparé (14) par pyrolyse du cétal **8a** (15, 16). Sa structure est prouvée sans ambiguïté par une deuxième préparation, qui consiste à réduire par le zinc dans l'éthanol le cétal **8b** de la bromo-2 α (5 α) cholestanone-3 **2b**. Les considérations mécanistiques applicables à cette élimination réductive (17) imposent la structure **7** à l'éther d'énol obtenu.

L'addition sur **7** du dichloro- et du dibromo-carbène (*cf.* 18) conduit respectivement à **9a** et **9b** avec d'excellents rendements. La stéréochimie indiquée en **9** n'a pas été démontrée chimiquement, mais elle est en accord avec le déroulement habituel (17) des attaques sur les dérivés du (5 α) cholestène-2. Elle est d'ailleurs sans influence sur l'étape suivante. Les dérivés cyclopropaniques **9** peuvent être hydrolysés dans l'acide acétique aqueux en présence d'acétate d'argent (18), en halogéno-énones **10**, l'hydrolyse étant beaucoup plus rapide pour le dérivé bromé **10b**. La réduction du dérivé bromé **10b** en cétone saturée **2** peut être effectuée en deux étapes (réduction de **10b** par le zinc dans l'éthanol en **10c**, suivie d'une hydrogénation de **10c**) ou en une étape (hydrogénation indirecte de **10b** en présence de carbonate de sodium). Les constantes spec-



(*) Stéréochimie XXX, Réf. (25).

(**) Ce travail fait partie de la thèse de Doctorat ès sciences de G. TEUTSCH (Nancy, 1968, n° 68-281).

(***) Equipe de Recherches associée au CNRS.

TABLEAU I

Caractéristiques spectroscopiques des cétones **10** (*).

Structure	Formule	IR ν_{CO} en cm^{-1}	UV		RMN (proton en C-2 et C-3)
			λ_{max} (en nm)	ϵ_{max}	
Ène-2 one-4.....	10c	1 678	227,5	(7 140)	<i>d</i> (B) d'un système AB vers 6,15; <i>J</i> = 12 Hz <i>d</i> de <i>t</i> (A) d'un système AB vers 6,55 (<i>J</i> ₁ = 12 Hz; <i>J</i> ₂ = 6 Hz)
Cl-3 ène-2 one-4.....	10a	1 695	252	(10 000)	<i>t</i> à 6,57 (<i>J</i> = 7,5 Hz)
Br-3 ène-2 one-4.....	10b	1 687	263	(3 850)	<i>t</i> à 6,82 (<i>J</i> = 7,2 Hz)

(*) Spectres UV dans le cyclohexane. Spectres IR et de RMN dans CCl_4 (référence TMS, déplacements chimiques en millionième *d* doublet, *t* triplet).

TABLEAU II

Caractéristiques physiques des cétones **2** et **12** selon leur mode d'obtention (*).

Formule	Mode d'obtention	F °C	$[\alpha]_D^{20}$	D.R. amplitude	DC	
					λ_{max}	$\Delta\epsilon_{\text{max}}$
12	CCl_2 sur acétate d'énol 13	83-85	+ 42 (*)	— 81 (D) (*) — 97 (M) (*)	296,5 285	— 1,43 (D) (*) — 1,91 (M) (*)
	CH_2N_2 sur cétone 3a	82-83	+ 50 (10)	— 60 (M) (20)		
16	CH_2N_2 sur cétone			— 87 (D, H) (5) — 98 (M) (13)		
2	CBr_2 sur éther d'énol 7	96-97,5	+ 103 (*)	+ 130 (D) (*) + 149 (M) (*)	294 286	+ 2,56 (D) (*) + 3,26 (M) (*)
	Désamination nitreuse de 5	85-87	+ 50 (8)	+ 15 (D) (*)		
	CH_2N_2 sur cétone 3a	87-88	+ 31 (10)	+ 15 (M) (5) + 14 (M) (5)		+ 0,41 (D) (*) + 0,42 (I) (5)
		85-87	+ 50 (9)	+ 32 (D)		
15a	CH_2N_2 sur cétone			+ 159 (M) (13)	294	+ 2,84 (D) (4)
15b	CH_2N_2 , AlCl_3 sur cétone 17				294	+ 2,67 (D) (4)

(*) Les valeurs marquées d'un astérisque ont été obtenues dans le présent travail.
Solvants: D = dioxanne; H = hexane; I = iso-octane; M = méthanol.

troscopiques de ces cétones, présentées dans le tableau I, sont en accord avec les structures indiquées (*).

Pour des raisons qui seront claires dans la suite de ce mémoire, il était nécessaire d'avoir un échantillon d'A-homo (5 α) cholestanone-3 **12**, dont la pureté puisse être à l'abri de toute critique. Cet échantillon a été préparé selon STORK, NUSSIM et AUGUST (19), par addition de dichlorocarbène sur l'acétate du Δ^3 -énol **13** de la cholestanone suivie d'un traitement alcalin et réduction de la chloroénone obtenue **14**.

Discussion.

Le tableau II regroupe certaines caractéristiques physiques des deux cétones **2** et **12**, préparées dans le présent

(*) Il convient de remarquer que la cétone conjuguée **10c** a tendance à s'isomériser en cétone non conjuguée **11**: bien que le phénomène n'ait pas été étudié de façon quantitative, on peut apprécier (par IR) le rapport **10/11** à 1/4 à l'équilibre [le phénomène avait déjà été signalé (4, 10)].

travail et les travaux antérieurs, ainsi que les D.R. et D.C. de dérivés A-homo (5 α) androstaniques préparés par d'autres auteurs (4, 8-13, 20, 21). Il convient de souligner l'excellent accord des données de D.R. et de D.C. entre les cétones cholestaniques **2** et **12** préparées dans ce travail d'une part, et les cétones androstaniques **15a**, **15b** et **16** (4, 13) d'autre part. La structure de la cétone **15b** (4, 21) est certaine pour des raisons mécanistiques, que la séquence **17** + $\text{CH}_2\text{N}_2 \rightarrow \mathbf{18} \rightarrow \mathbf{19} \rightarrow \mathbf{20} \rightarrow \mathbf{15b}$ met clairement en évidence.

On peut donc penser que les échantillons considérés antérieurement comme les cétones **2** et **12** pures sont en fait des mélanges. Grâce à l'amabilité du Dr MEAKINS (Oxford), il a été possible de comparer un échantillon de cétone **2** préparé à Nancy, avec des échantillons de cétone **2** et **12** préparés (10) à Oxford (par action du diazométhane sur la cholestanone **2a**). Tous les échantillons ont même spectre IR, même spectre de masse et même temps de rétention en chromatographie en phase vapeur. Il est donc clair que ces techniques ne permettent pas la distinction entre les deux cétones.

JONES et ses collaborateurs (11-13) ont souligné que la D.R. (ou le D.C.) étaient préférables pour estimer les

proportions des cétones **2** et **12** dans les mélanges qui résultent de l'action du diazométhane sur la cholestanone **3a** ou de la désamination nitreuse des aminoalcools **5**. Ces mélanges ont donc été préparés de nouveau à titre de comparaison, et leurs D.R. et D.C. examinés (voir partie expérimentale). On peut en déduire, connaissant les D.R. et C.D. des cétones **2** et **12** pures, les pourcentages respectifs de ces cétones. On trouve ainsi que l'action du diazométhane fournit $43 \pm 5\%$ de cétone **2** et $57 \pm 5\%$ de cétone **12**, tandis que la désamination nitreuse des aminoalcools **5** donne $50 \pm 5\%$ de chacune des deux cétones (voir fig. 1). Ces valeurs montrent clairement que les cétones **2** et **12** préparées antérieurement étaient des mélanges, qui ne sont pratiquement pas séparables physiquement.

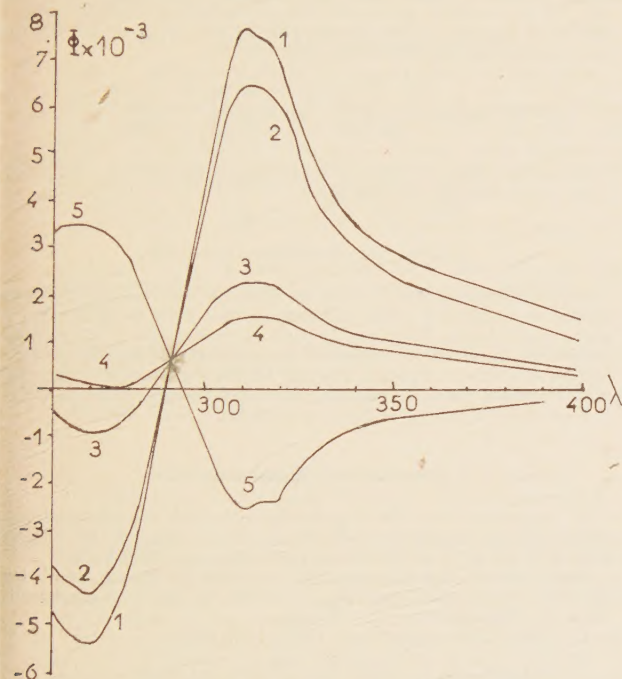


Fig. 1. — Courbes de dispersion rotatoire des A-homo (5α) cholestanones et de leurs mélanges.

Courbe 1 : A-homo (5α) cholestanone-4 **2**.

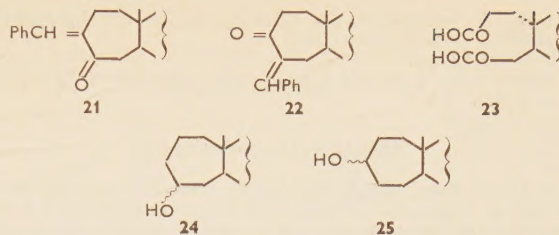
Courbe 2 : fraction qui n'a pas encore réagi avec l'aldéhyde benzoïque après 72 h à 25 °C, dans le mélange des cétones **2** et **12** résultant de l'action du diazométhane sur la (5α) cholestanone-3 **3a**.

Courbe 3 : mélange des cétones **2** et **12** résultant de la désamination nitreuse des aminoalcools **5**.

Courbe 4 : mélange des cétones **2** et **12** résultant de l'action du diazométhane sur la (5α) cholestanone-3 **3a**.

Courbe 5 : A-homo (5α) cholestanone-3 **12**.

En revanche, il est possible d'effectuer des fractionnements chimiques. Les cétones **2** et **12** réagissent à des vitesses différentes avec l'aldéhyde benzoïque. Après 72 h à 25 °C, la cétone restante est de l'A-homo (5α) cholestanone-4 **2** presque pure, $F = 94-96\text{ °C}$; la courbe de D.R. correspondante est indiquée sur la figure 1, et permet de calculer la présence $90 \pm 4\%$ de cétone **2**. Il est clair dans ces conditions que la benzylidène-3 A-homo (5α)cholestanone-4 **21**, décrite par MEAKINS et MORRIS (10), doit contenir surtout l'isomère **22**. Comme les deux benzylidène-cétones donnent par ozonolyse le même séco-diacide **23** (9), la séquence $2 \rightarrow 21 \rightarrow 23$ ne peut être considérée comme une preuve de structure suffisante.



Réciproquement, l'hydratation en milieu alcalin, suivie de rétroaldolisation, du mélange de **21** et **22** donne après 40 % d'avancement de la réaction une fraction cétonique contenant surtout la cétone **2** (voir partie expérimentale).

Par ailleurs, le mélange **2** — **12** (provenant de la désamination nitreuse de **5**) peut être réduit par l'alumino-hydrure de lithium en un mélange des deux paires d'alcools épimères **24** et **25**. L'un des alcools **24** se sépare relativement aisément des trois autres (voir partie expérimentale). Son oxydation donne la cétone **2**, $F = 97-98,5\text{ °C}$. Par réoxydation des autres alcools, suivie de plusieurs cycles de réduction et d'oxydation, on parvient à un produit contenant la cétone **12** assez pure (voir partie expérimentale).

L'ensemble de ces résultats prouve donc que le réarrangement des ions dipolaires **2** ne donne pas spécifiquement l'une ou l'autre des deux cétones **2** ou **12**, mais un mélange renfermant de 43 à 50 % de cétone **2**. Ces proportions sont tout à fait analogues à celles qu'ont observées JONES et ZANDER (13) pour l'extension de cycle d'autres céto-3 (5α) stéroïdes (38 à 45 %) de céto-4 A-homo (5α) stéroïdes, et il paraît inutile dans ces conditions d'invoquer un effet conformationnel spécial à longue distance du groupe C_8H_{17} de la série (5α) cholestane (13) (*).

Les auteurs tiennent à remercier la Société Sorba pour un soutien financier, le Dr MEAKINS (Oxford) et le Pr B. JONES (Toronto) pour d'utiles échanges de vue et M^{lles} A. M. HENRY, E. KREMP et M. MUNIER (Strasbourg) pour l'enregistrement d'un certain nombre de données spectroscopiques.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Les indications générales sur la méthode usuelle d'isolement et la présentation des caractéristiques physiques sont données dans la référence (23). Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S.

Diméthoxy-3,3 (5α) cholestane **8a**.

La (5α) cholestanone-3 **3a** (23,0 g) est chauffée à reflux avec de l'acide *p*-toluènesulfonique (1,0 g) dans le méthanol (300 ml) pendant 1 h (contrôle par CCM analytique). On neutralise alors l'acide par une solution de méthylate de sodium dans le méthanol, puis laisse cristalliser par refroidissement. On obtient le cétal **8a** (23,2 g), $F = 76\text{ °C}$, dont la pureté est suffisante pour l'étape suivante. On peut le recrystalliser du méthanol.

$F = 78-80\text{ °C}$, Litt. (15, 16) $F = 80-81\text{ °C}$.

IR: 1 175, 1 136, 1 107, 1 050 cm^{-1} .

Bromo-2α diméthoxy-3,3 (5α) cholestane **8b**.

Une solution de bromo-2α (5α) cholestanone-3 **3b** (18,0 g) dans le méthanol (1,3 l) et l'orthoformiate d'éthyle (40 ml) est chauffée à reflux pendant 1 h avec de l'acide *p*-toluènesulfonique (2,0 g). Lors du refroidissement de la solution, le produit cristallise et on

(*) Note ajoutée à la correction : — Le Professeur Bryan JONES (Toronto) a indiqué à l'un d'entre nous (J.-L.) en Juillet 1969, qu'il était arrivé à la même conclusion.

recueille le bromocétal **8b** (14,0 g), $F_{\text{inst}} = 136^\circ\text{C}$, que l'on recrystallise dans le méthanol.

$F = 135-137^\circ\text{C}$.

RMN: 3 H à 3,27; 3 H à 3,31; 1 H à 4,06 (d de d $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 5$ Hz).

Méthoxy-3 (5 α) cholestène-2 **7**.

1) Le cétal **8a** (26,5 g) est chauffé sous vide dans un bain de vapeur de naphthalène (environ 210°C) pendant 45 mn. Le dégagement de méthanol ayant cessé, on laisse refroidir, dissout dans l'éther de pétrole et filtre sur une colonne d'alumine basique Merck (250 g). L'éther de pétrole pur élue l'éther d'énol **7** (21,7 g), $F = 95^\circ\text{C}$, que l'on recrystallise dans le méthanol.

$F = 100-101^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +61^\circ$ ($c = 0,1$).

[Litt. (14) $F = 95-97^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +89^\circ$].

Analyse $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}$: Calc. %: C 83,93 H 12,08
Tr. : 83,73 11,80.

IR: 1 675, 1 200, 1 170, 1 010 et 680.

RMN: 1 H à 4,33; $\Gamma = 9$ Hz; 3 H à 3,39.

2) Le bromocétal **8b** (26,0 g) est chauffé pendant 1 h dans l'éthanol (1,5 l) à reflux, en présence de poudre de zinc fraîchement activée (50 g) (contrôle par CCM analytique). On filtre le mélange réactionnel pour éliminer le zinc et laisse refroidir le filtrat. La première fraction de cristallisation fournit le méthoxy-3 (5 α) cholestène-2 **7** (10,5 g) identifiée par son point de fusion, $F = 100-101^\circ\text{C}$, et son point de fusion de mélange, $F = 100-101^\circ\text{C}$.

Dichlorométhylène-2; 3 α méthoxy-3 β (5 α) cholestane **9a**.

A une solution d'éther d'énol **7** (750 mg) dans 20 ml de cyclohexane à 0°C , on ajoute 1,5 g de tertibutylate de potassium sec, puis, sous agitation, du chloroforme (1,5 g) goutte à goutte. Après la fin de l'addition, on continue à agiter pendant 30 mn à température ambiante. Après isolement de la manière habituelle, le résidu est dissous dans un peu d'éther et recrystallisé dans le méthanol.

On obtient ainsi le produit d'addition **9a** (810 mg), $F_{\text{inst}} = 116-117^\circ\text{C}$, que l'on recrystallise à nouveau.

$F = 118-119,5^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +51^\circ$; ($c = 0,1$).

Analyse $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{OCl}_2$: Calc. %: C 72,02 H 10,00
Tr. : 72,09 9,97.

RMN: 3 H à 3,40.

Dibromométhylène-2; 3 α méthoxy-3 β (5 α) cholestane **9b**.

On opère comme précédemment en employant le bromoforme. L'éther d'énol **7** (400 mg) fournit par cristallisation directe le produit d'addition **9b** (465 mg; 80 %), que l'on recrystallise dans le mélange éther-méthanol.

$F = 137-138^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +44^\circ$; ($c = 0,1$).

Analyse $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{OBr}_2$: Calc. %: C 60,83 H 8,45
Tr. : 61,01 8,56.

RMN: 3 H à 3,46.

Méthylène-2; 3 α méthoxy-3 β (5 α) cholestane **9c**.

L'éther **9b** est dissout dans du dioxanne (6 ml) additionné de méthanol à 10 % d'eau (3 ml). On ajoute de petits morceaux de sodium jusqu'à ce que la dissolution de ces derniers se fasse mal. Après dissolution totale du sodium, on extrait de manière habituelle et filtre sur colonne d'alumine (5 g).

Le mélange éther de pétrole; éther 4:1 élue l'éther **9c** (73 mg), $F_{\text{inst}} = 76^\circ\text{C}$, que l'on recrystallise dans le méthanol.

$F = 79,5-81^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +40^\circ$; ($c = 0,1$).

Analyse $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}$: Calc. %: C 83,99 H 12,15
Tr. : 84,01 12,14.

IR: 3 060, 1 080, 1 020.

RMN: 3 H à 3,13.

Chloro-3 A-homo (5 α) cholestène-2 one-4 **10a**.

A une solution de **9a** (650 mg) dans l'acide acétique (20 ml) et l'eau (3 ml), on ajoute de l'acétate d'argent (300 mg) et chauffe à reflux pendant 40 h.

Après extraction de la manière habituelle, on chromatographie sur colonne de silice (30 g). Le mélange éther de pétrole: éther 9:1 élue la chloroénone **10a** (280 mg), que l'on recrystallise dans le méthanol.

$F = 103-104^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +161^\circ$; ($c = 0,27$).

Analyse $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{OCl}$: Calc. %: C 77,64 H 10,48
Tr. : 77,97 10,42.

DC ($c = 0,12$) 0 (400); + 0,45 (332) ép.; + 0,48 (320) maximum ($\Gamma = 36$); + 0,28 (293); + 1,17 (277) fin de courbe.

Bromo-3 A-homo (5 α) cholestène-2 one-4 **10b**.

A une solution de **9b** (19,0 g) dans l'acide acétique (500 ml) et l'eau (65 ml), on ajoute de l'acétate d'argent (8 g) et chauffe à reflux pendant 15 mn. Après décantation du précipité et extraction de la manière habituelle, la cristallisation directe dans le méthanol fournit la bromoénone **10b** (12,2 g), $F_{\text{inst}} = 112^\circ\text{C}$, que l'on recrystallise une deuxième fois.

$F = 112-112,5^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +216^\circ$; ($c = 0,07$).

Analyse $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{OBr}$: Calc. %: C 70,41 H 9,50
Tr. : 70,31 9,62.

DC ($c = 0,19$): 0 (338); + 0,61 (330) max. ($\Gamma/2 = 24$); 0,32 (300); 0,45 (290) fin de courbe.

A homo (5 α) cholestène-2 one-4 **10c**.

La bromocétone **10b** (1,775 g) est dissoute dans 300 ml d'éthanol absolu et chauffée à reflux pendant la nuit avec de la poudre de zinc (15 g). Après filtration du zinc et extraction de la manière habituelle, on filtre sur colonne d'alumine (40 g). Le mélange éther de pétrole-éther 9:1 élue le produit **10c** (1,40 g), pur en CCM, mais mal cristallisé. On le recrystallise dans le mélange éther-méthanol: $F = 95-97^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = 144^\circ$; ($c = 0,23$).

A homo (5 α) cholestanone-4 **2**.

1) La bromocétone **10b** (9 g) est dissoute dans 400 ml de benzène et hydrogénée en présence de Pd/C (3,2 g; 5 %) et de CO_3Na_2 (8 g) à pression et température ambiantes, pendant 24 h.

Après filtration et isolement de la manière habituelle, on obtient la cétone saturée **2** (7,3 g) $F_{\text{inst}} = 96-98^\circ\text{C}$, que l'on recrystallise dans le méthanol.

$F = 96-97,5^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +103^\circ$; ($c = 0,1$).

Analyse $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}$: Calc. %: C 83,93 H 12,08
Tr. : 83,80 12,30.

IR: 1 705.

UV (cyclohexane): $\lambda_{\text{max}} = 296$ ($\epsilon = 33$).

DC ($c = 0,047$): 0 (350); + 2,56 (295) maximum ($\Gamma = 40$), 0 (256) fin de courbe.

Dans le méthanol ($c = 0,056$): 0 (350); + 3,26 (286) maximum ($\Gamma = 38$); + 1,09 (260) fin de courbe.

DR ($c = 0,047$): $\Phi = +7\ 600^\circ$ (320) maxi.; $-5\ 400^\circ$ (270) mini.

Dans le méthanol ($c = 0,056$): $\Phi = +8\ 550^\circ$ (306) maxi.; $-6\ 370^\circ$ (264) mini.

2) La cétone éthylénique **10** (600 mg) est dissoute dans 50 ml de benzène et hydrogénée sur du Pd/C (5 %; 500 mg) à pression et température ambiantes, pendant 1,5 h.

Après isolement de la manière habituelle, on isole la cétone saturée **2** (rendement quantitatif).

A homo (5 α) cholestane **1**.

La A-homo (5 α) cholestanone-4 **2** (110 mg) est chauffée à reflux avec de la potasse (160 mg) et de l'hydrate d'hydrazine (1 ml) dans le diéthylèneglycol (8 ml) pendant 30 mn.

L'hydrazine est ensuite distillée jusqu'à ce que la température atteigne environ 230°C . Après 4 h de reflux supplémentaires, on extrait de la manière habituelle. La filtration sur alumine standardisée (10 g) fournit l'hydrocarbure saturé **1** (100 mg).

$F = 94-96^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +23^\circ$; ($c = 0,37$).

Analyse $\text{C}_{28}\text{H}_{50}$: Calc. %: C 86,97 H 13,03
Tr. : 86,85 13,10.

TABLEAU III

Temps de réaction	Pourcentage de la fraction benzylidénique 21 + 22	Pourcentage de la fraction cétonique 2 + 12	Fraction cétonique		Pourcentage de 2 dans la fraction cétonique
			F °C	Amplitude en D.R. (dioxanne)	
0	0	100	86 -88	+ 16°	43
24 h	35	65	85,5-88	+ 20°	44
36 h	45	55	84 -85,5	+ 32°	55
48 h	62,5	37,5	82 -86	+ 59°	66
72 h	91	9	94 -96	+ 109°	90

A-homo (5 α) cholestanone-3 12.

La chloro-énone **14** est préparée selon STORK *et al.* (19). On obtient un produit huileux (75 mg) qui, purifié par CCM répétée, fournit **14** (38 mg) qui est hydrogéné dans l'acétate d'éthyle (15 ml) en présence de Pd/C (5 %; 20 mg). Après isolement de la façon habituelle, la cétone **12** est purifiée par CCM préparative, et est ensuite recristallisée (18 mg) dans le méthanol.

F = 83-85 °C; $[\alpha]_D = +42^\circ$; (c = 0,035).

[Litt. (19) F = 82-85 °C; (9) F = 85-85,5 °C; (10) $[\alpha]_D = +50^\circ$ C]

DC (c = 0,39) : 0 (330); — 1,43 (296,5) mini ($\Gamma = 39$); 245 (0). Dans le méthanol (c = 0,041) 0 (325); — 1,91 (285) mini ($\Gamma = 35$) 0 (260).

DR (c = 0,39) : $\Phi = -2\ 680^\circ$ (320) ép.; — 2 980° (311) mini; + 5 100° (268) maxi.

Dans le méthanol (c = 0,061) : $\Phi = -4\ 050^\circ$ (307) mini; + 5 670° (262) maxi.

Étude du mélange des cétones 2 et 12 provenant de l'action du diazométhane sur la (5 α) cholestanone-3.

Le mélange est obtenu selon MEAKINS et MORRIS (10) par action d'une solution de diazométhane dans le mélange éther-méthanol en présence de KOH, et chromatographie sur gel de silice. Les diverses fractions ont toutes même point de fusion, F = 86-88 °C, mais présentent des courbes de DR différentes.

1) Ce mélange (250 mg) est dissous sous azote dans une solution 0,1 N de KOH dans le mélange eau-éthanol 15-85 (50 ml). A cette solution est ajoutée de l'aldéhyde benzoïque fraîchement distillé (0,2 ml) et on abandonne la solution obtenue à 25 °C. A intervalles réguliers, on prélève une fraction de la solution, neutralise exactement par HCl 0,5 N, et isole de la manière habituelle un produit brut, qui est fractionné par CCM préparative. Les résultats sont présentés dans le tableau III.

2) Le dérivé benzylidénique (**21** ?; 200 mg) obtenu selon MEAKINS et MORRIS (10), F = 142-146 °C [Litt. (10) F = 141-144 °C], est dissous dans le méthylcellosolve (50 ml). On ajoute alors KOH (1,5 g) et entraîne à la vapeur d'eau. Après chaque passage de 250 ml du distillat, on rajoute KOH (1,5 g) dans le ballon d'entraînement et entraîne ainsi 1 l de distillat. A la sortie de l'appareil est disposé un piège contenant une solution de dimédone tamponnée à pH 4,5. A la fin de l'opération, on recueille le dérivé dimédonique de l'albéhyne benzoïque (11 mg), F = 192,5-193 °C [Litt. (24) : F = 195 °C].

Le contenu du ballon d'entraînement est évaporé sous vide et le résidu fractionné par CCM préparative. On obtient ainsi une fraction (120 mg), qui est recristallisée de l'éthanol, F = 152-155 °C et une fraction (10 mg) mélange de **2** et de **12**, qui est recristallisée de l'éthanol, F = 89-93 °C, et dont la teneur en cétone **2** est estimée à 94 % par DR.

Étude du mélange des cétones 2 et 12, obtenu par désamination nitrée des amino-alcools 5.

A une solution de ce mélange (360 mg), DR amplitude = +32°, F = 85-87° [Litt. (8) F = 85-87 °C], dans l'éther (5 ml), on ajoute une suspension de LiAlH₄ (100 mg) dans l'éther (10 ml). Après 15 mn, on isole de la manière habituelle. Le mélange d'alcools obtenus (350 mg) est fractionné par CCM préparative répétée, en une fraction A (111 mg) et une fraction B (223 mg).

La fraction A est oxydée par le réactif de JONES (1 ml) (**22**) dans l'acétone (10 ml) pendant 5 mn. La cétone obtenue est recristallisée de l'éthanol et est identifiée à la cétone **2** par son point de fusion, F = 97-98,5 °C, son point de fusion de mélange, F = 96-98 °C et la DR (amplitude : + 116°).

La fraction B est oxydée de la même façon et donne un mélange de cétones que l'on recristallise de l'éthanol, F = 80-83 °C. Une deuxième réduction de ce produit donne les fractions A' (37 mg) et B' (135 mg) qui sont à leur tour oxydées.

Oxydation de A' : F = 92-97 °C; DR : amplitude : + 106°.

Oxydation de B' : F = 78-80 °C.

La réduction de ce dernier produit donne A'' (20 mg) et B'' (104 mg) qui sont à leur tour oxydés.

Oxydation de A'' : F = 83-80 °C; DR : amplitude : + 85.

Oxydation de B'' : F = 82-84,5 °C; DR : amplitude : — 73; IR : 1 709, 1 332 et 1 314.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) J. B. HENDRICKSON, *J. amer. chem. Soc.*, 1961, **83**, 4537.
- (2) C. DJERASSI, *Optical Rotatory Dispersion*, McGraw Hill, New York, 1960.
- (3) J. VELLUZ, M. LEGRAND et M. GROSJEAN, *Optical Circular Dichroism*, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstrasse, 1965.
- (4) G. SNATZKE, B. ZEEH et E. MULLER, *Tetrahedron*, 1964, **20**, 2937.
- (5) J. B. JONES, J. M. ZANDER et P. PRICE, *J. amer. chem. Soc.*, 1967, **89**, 94.
- (6) L. KOHOUT, J. FAJKOŠ et F. ŠORM, *Coll. Czech. chem. Comm.*, 1967, **32**, 1210.
- (7) M. NUSSIM et Y. MAZUR, *Tetrahedron*, 1968, **24**, 5337.
- (8) M. W. GOLDBERG et H. KIRCHENSTEINER, *Helv. chim. Acta*, 1943, **26**, 288.
- (9) N. A. NELSON et R. N. SHUT, *J. amer. chem. Soc.*, 1959, **81**, 6486.
- (10) G. D. MEAKINS et D. J. MORRIS, *J. chem. Soc., C*, 1967, p. 394.
- (11) J. B. JONES et P. PRICE, cités dans la référence 12.
- (12) J. B. JONES et P. PRICE, *Canad. J. Chem.*, 1966, **44**, 999.
- (13) J. B. JONES et J. M. ZANDER, *Can. J. Chem.*, 1968, **46**, 1913.
- (14) H. L. HERZOG, M. A. JEVIK, M. E. TULLY et E. B. HERSHBERG, *J. amer. chem. Soc.*, 1953, **75**, 4425.
- (15) M. M. JANOT, X. LUSINCHI et R. GOUTAREL, *Bull. Soc. chim.*, 1961, p. 2109.
- (16) J. E. PAGE, *J. chem. Soc.*, 1953, p. 2017.
- (17) G. H. ALT et D. H. R. BARTON, *J. chem. Soc.*, 1954, p. 4284.
- (18) A. J. BIRCH et G. S. R. SUBBA RAO, *Tetrahedron*, 1966, suppl. n° 7, 390 et références citées dans cet article.
- (19) G. STORK, M. NUSSIM et B. AUGUST, *Tetrahedron*, 1966, suppl. n° 8, 109.
- (20) N. A. NELSON, cités dans la référence 12.
- (21) E. MULLER, B. ZEEH et R. HEISCHKEIL, *Liebigs Ann.*, 1964, **677**, 47.
- (22) K. BOWDEN, I. M. HEILBRON, E. R. H. JONES et B. C. L. WEEDON, *J. chem. Soc.*, 1946, p. 39.
- (23) A. ABAD, M. ALLARD et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 1236.
- (24) F. WILD, *Characterization of Organic Compounds*, Cambridge University Press, Cambridge, 1960, p. 139.
- (25) J. ALLAIS, J. LEVISALLES et I. TKATCHENKO, *Bull. Soc. chim.* p. 3189.

IMPRIMERIE DURAND, 28-LUISANT, FRANCE (1969)
Directeur: Conseil d'Administration de la S.C.F. Autorisation S 7.

dings of the Eighth European Peptide Symposium, North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 1967, p. 8.

(5) M. GOODMAN et K. C. STUEBEN, *J. org. Chem.*, 1962, **27**, 3409.

(6) V. M. RODIONOV et E. V. YAVORSKAYA, *Zh. obshch. Khim.*, 1953, **23**, 983.

(7) M. BRENNER et W. HUBER, *Helv. chim. Acta*, 1953, **36**, 1109; — K. EISLER, J. RUDINGER et F. SORM, *Coll. czech. chem. Comm.*, 1966, **31**, 4563.

(8) G. I. GLOVER, R. B. SMITH et H. RAPOPORT, *J. amer. chem. Soc.*, 1965, **87**, 2003; — J. DALE et K. TITLESTAD, *Chem. Comm.*, 1969, p. 656.

(9) T. WIELAND, J. FAESSEL et H. FAULSTICH, *Ann. Chem.*, 1968, **713**, 201.

(10) J. P. GREENSTEIN et M. WINITZ, *Chemistry of the amino-acids*, Wiley et Sons, New York, 1961, p. 895.

(11) P. QUITT, J. HELLERBACH et K. VOGLER, *Helv. chim. Acta*, 1963, **46**, 327.

(12) P. F. BUTSKUS, *Izvest. Vysshikh. Ucheb. Zavedenii, Khim. i khim. Tekhnol.*, 1960, **3**, 122.

N° 48. — Stéréochimie.

XXXVII (*). A. Homostéroïdes II (**),

par Jacques LEVISALLES et Georges TEUTSCH***.

(Laboratoire de chimie organique, Faculté des Sciences, 1, rue Grandville, 54-Nancy,
et 1, rue Victor-Cousin, 75-Paris, 5^e. (****))

(Manuscrit reçu le 10.6.70.)

On décrit la bromation de la A-homo (5 α) cholestanone-4 **1** et la réduction de cette cétone et de ses dérivés bromés. On décrit également la préparation de la A-homo -(5 α) cholestanone-4a **20**. Les aspects conformationnels de ces réactions sont discutés.

Dans un mémoire antérieur (1) on a décrit une préparation dépourvue d'ambiguïté et la caractérisation de la A homo-(5 α) cholestanone **1**. Le présent mémoire présente les résultats d'une étude chimique de cette cétone et en discute les aspects stéréochimiques. L'utilisation de cette cétone pour la préparation de la A homo (5 α) cholestanone-4a est également décrite.

Bromation de la cétone **1**.

La bromation de la cétone **1** dans l'acide acétique en présence d'acide bromhydrique fournit les trois bromo-

cétones **2** (77 %), **3** (17 %) et **4** (6 %). On peut également transformer la cétone **1** en son acétate d'énol **5**, dont la structure découle de son spectre de RMN (1 H à 4,68 millionnièmes; doublet; J = 4 Hz) et de sa transformation en la seule bromocétone **2** par bromation en milieu tamponné.

La structure de la bromocétone **2** résulte de son spectre de RMN (tableau I) et de sa transformation par le chlorure de lithium dans le diméthylformamide (**3**) en énone **7** (l'énone **6** attendue n'étant vraisemblablement pas stable dans les conditions de la réaction).

La structure de la bromocétone **3** résulte de son spectre de RMN (tableau I) et de sa transformation dans les mêmes conditions en énone **8** précédemment décrite (1).

Enfin, la structure de la dibromocétone **4** résulte de

TABLEAU I
Caractéristiques spectroscopiques des cétones (*).

Structures	Formules	IR $\nu_{\text{C=O}}$ en cm^{-1}	UV λ_{max} (ϵ_{max}) en nm	DC λ_{max} ($\Delta\epsilon_{\text{max}}$) en nm	RMN
4-one	1	1 705	296 (33)	+ 2,56 (294)	
4 α -Br; 4-one	2	1 713	312 (140)	+ 2,30 (319)	1 H à 3,80 (t, J = 10)
3 α -Br; 4-one	3	1 700	307 (116)	+ 0,22 (339)	1 H à 4,41 (t, J = 4)
3,3-diBr; 4-one	4	1 733	296 (155)	+ 4,45 (308)	
Δ -5; 4-one	7	1 705	297 (123)	+ 1,4 (295)	Système AB centré à 2,90 (J = 15)
4a-one	20	1 703	292 (18)	- 1,8 (292)	1 H à 5,50 (m; T=8)
4 β -Br, 4a-one	19	1 726	290 (14)	- 2,0 (298)	1 H à 4,76 (t; J = 4,5)

(*) IR et RMN dans CCl_4 , UV dans le cyclohexane, DC dans le dioxanne (à 20 °C).

Déplacements chimiques en millionnièmes à partir du TMS. Constantes des couplages J en Hz, d doublet, t = triplet, m = multiplet, T = largeur à mi-hauteur.

(*) Stéréochimie XXXV: Réf. (13).

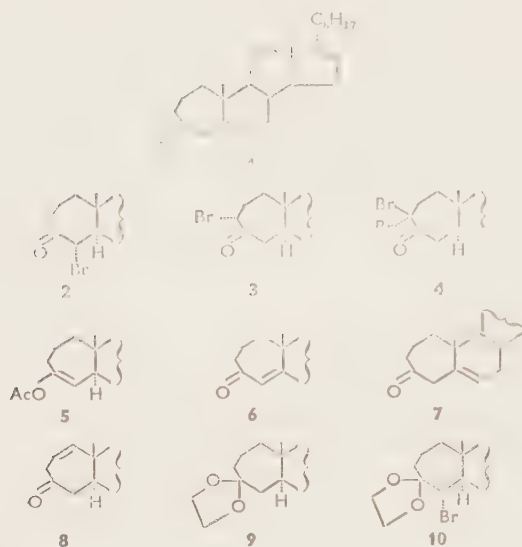
(**) A. Homostéroïdes. I: Réf. (1).

(***) Ce mémoire fait partie de la thèse de Doctorat ès sciences physiques de G. TEUTSCH (Nancy 1968, n° 68-281).

(****) Équipe de Recherche Associée au CNRS.

son spectre de RMN (tableau I) et de sa formation par bromation de la cétone **3**.

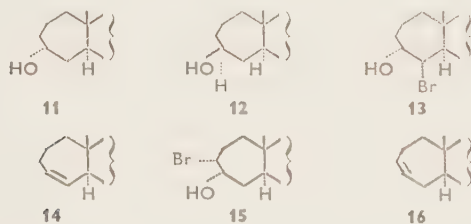
La cétone **1** peut également être transformée en son dioxolanne **9**, qui a été bromé par le brome dans l'éther pour donner un composé auquel on peut attribuer la



structure **10**, en raison de sa transformation partielle, par le chlorure de lithium dans le diméthylformamide (**3**) en énone **7**.

Réduction des cétones.

La cétone **1** peut être réduite par l'aluminohydrure de lithium ou par le sodium dans l'éthanol. Dans les deux cas on obtient un mélange identique des deux alcools **11** et **12** dans les proportions 55:45. Comme ces alcools sont difficiles à séparer, les proportions indiquées n'ont été obtenues par séparation chromatographique effective que dans une seule expérience ($LiAlH_4$); pour les autres réductions ($Na/EtOH$ et $NaBH_4$) les proportions indiquées sont tirées des pouvoirs rotatoires des mélanges bruts obtenus. Les configurations proposées seront prouvées plus bas.



La réduction de la bromocétone **2** par le borohydrure de sodium en milieu tamponné (**2**) donne une seule bromhydrine, à laquelle est attribuée la structure **13** en raison de sa transformation en cétone **1** par traitement alcalin et en oléfine **14** lors de sa réduction par le zinc dans l'acide acétique. Le spectre IR de **13** (tableau II) est en accord avec la configuration *cis* du brome et de l'hydroxyle.

La réduction par le borohydrure de sodium de la bromocétone **3** donne une seule bromhydrine à laquelle est attribuée la structure **15** en raison de sa transformation en cétone **1** en milieu alcalin et en oléfine **16** lors de sa réduction par le zinc dans l'acide acétique.

L'hydrogénolyse de cette bromhydrine exige des conditions très brutales et fournit essentiellement l'alcool **11**, accompagné toutefois d'une faible quantité d'alcool **12**. L'alcool **12** résulte probablement de la formation d'un peu de cétone **1** lors de la réaction. Comme on sait que la cétone **1** est réduite en un mélange des alcools **11** et **12**,

TABLEAU II
Caractéristiques spectroscopiques des alcools.

Structures	Formules	IR ν_{OH} en cm^{-1}	RMN (*)
4 α OH	11	3 636	d à 4,37 ($J = 9$) m à 4,0 ($J = 1$)
4 β OH	12	3 636	
4 $\alpha\alpha$ Br; 4 α OH ...	13	3 584	
3 α Br; 4 α OH	15	3 580	d de d à 4,15 ($J_1 = 15, J_2 =$ d à 3,65 ($J = 7$))
4 $\alpha\alpha$ OH	23	3 643	
4 β Br—4 $\alpha\alpha$ OH .	18	3 575	

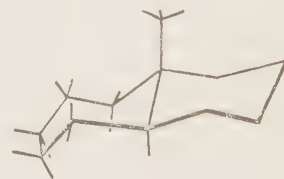
(*) Voir note en bas du tableau I.

la grande prédominance de l'alcool **11** doit être due à l'hydrogénolyse directe de la bromhydrine **15**, ce permet d'établir la corrélation entre **11** et **15**.

Discussion.

Dans ce qui suit, les différentes conformations du cycle seront désignées par un des sigles Cn (chaise), CCn (chaise croisée), Bn (bateau) et BCn (bateau croisé), l'indice indiquant le numéro de l'atome de carbone portant l'élément de symétrie (**4**) (fig. 1 et 2).

L'attribution des configurations indiquées pour diverses A-homo (5 α) cholestanones substituées, décrit plus haut, est basée principalement sur l'hypothèse de configuration α de l'atome de brome dans la bromocétone. Il est donc important de justifier cette hypothèse. La configuration α du brome peut être considérée avant tout comme une conséquence de la conformation de l'acétate d'énol **5**. On a vu en effet que la bromation de **5**, en milieu tamponné, conduit à la bromocétone **2**, qui est donc



C10



CC3



C10



C1

— — — — — Axe de sym.
 — — — — — Plan de sym.

produit résultant à la fois de la régulation cinétique et de la régulation thermodynamique de la réaction. L'examen des modèles de Dreiding de l'acétate d'énol **5** permet d'envisager deux conformations pour cette molécule, l'une voisine de la conformation B **1**, et probablement la moins stable des deux, et l'autre voisine de la conformation C **1**. Dans les deux conformations, la face β au niveau **4a** est considérablement encombrée par la présence du groupe méthyle en C-10, alors que la face α est très dégagée. Il semble donc inévitable que l'attaque par le brome se fasse sur la face α , conduisant à la bromo-4 α A-homo (5 α) cholestanone-4 **2**.

Des arguments spectroscopiques conduisent également à l'attribution de la configuration α au brome. En effet, la constante de couplage en RMN entre le proton en C-4 α et le proton 5 α étant de 10 Hz, l'angle dièdre entre les deux protons considérés doit être, soit grand (proche de 180°), soit nul. L'examen des modèles de Dreiding montre aisément que pour avoir un angle dièdre nul, le brome devrait avoir la configuration β , le cycle A se trouvant dans la conformation C2. Pour une telle structure, la règle des octants (6) prédit un effet Cotton faible, très probablement négatif. Or, l'effet Cotton observé est fortement positif (+ 2,56).

Remarques sur les conformations des composés préparés.

A-homo (5 α) cholestanone-4 **1**.

La conformation de cette cétone a été étudiée par d'autres auteurs (3), notamment à l'aide du dichroïsme circulaire à température variable, et de mesures de moments dipolaires (4, 5). Dans le présent travail, en utilisant le dichroïsme circulaire (D. C.) à température variable, on n'a pas observé d'exaltation de l'effet Cotton lorsque la

température baisse, contrairement aux observations de JONES et ZANDER (5). La valeur de l'effet Cotton ($\Delta\epsilon = +3,0$) dans le solvant utilisé (méthyl cyclohexane 1:3), ne permet cependant pas de choisir l'une des conformations CC 3, CC 4, CC 10 ou C 10, ou même d'exclure un équilibre entre deux ou plusieurs d'entre elles. Les résultats obtenus lors de la réduction de la cétone **1** prouvent que la conformation CC 3 n'est pas unique à température ordinaire, car dans ce cas on s'attendrait à la formation quasi-exclusive de l'alcool 4 α . Lorsque l'encombrement du réactif augmente (en passant de LiAlH₄ à NaBH₄) on observe également une variation du rapport alcool 4 α sur alcool 4 β . En effet, celui-ci passe de 55:45 à 64:36, ce qui démontre que l'attaque est stériquement plus favorable sur la face β . Le rapport des alcools pourrait aussi bien s'expliquer par une conformation C 10 ou CC 10 pour la cétone **1** que par un équilibre entre les conformations CC 3 et CC 4. Il faut noter que lorsque le cycle passe de la conformation CC 3 à la conformation CC 4, il passe nécessairement par la conformation C 10.

Bromocétone.

Les méthodes d'analyse conformationnelle utilisées avec succès dans l'étude des dérivés cyclohexaniques perdent beaucoup de leur rigueur dès que l'on essaie de les appliquer à des cycles heptatomiques. En effet, rien n'est connu au sujet d'éventuels déplacements de la fréquence de vibration d'un carbonyle lorsque la conformation du cycle portant ce carbonyle change. La même inconnue existe, à un degré moindre probablement, pour la longueur d'onde d'absorption de la transition $n \rightarrow \pi^*$ du carbonyle. De plus, il est aisément concevable que pour certaines orientations « quasi-équatoriales » de l'atome de brome, celui-ci passe dans un des octants antérieurs et ait une contribution non négligeable (7). La plus grande prudence dans toute conclusion s'avère donc nécessaire.

Dans beaucoup de cas, le dichroïsme à température variable indiquera uniquement la présence (mais non l'absence) d'un équilibre conformationnel. Dans le cas de la bromocétone **2**, il est possible de trouver plusieurs conformations susceptibles de donner naissance à un effet Cotton positif. De plus, pour toutes ces conformations, l'hydrogène 4 $\alpha\beta$ et l'hydrogène 5 α , sont antipériplanaires et ont donc la même constante de couplage en RMN. Il est donc pratiquement impossible de faire un choix sur de telles bases. La formation, par réduction, de la seule bromhydrine *cis* **13** pourrait s'expliquer par la conformation CC 3, mais là encore, il est difficile d'exclure d'autres conformations, notamment celles dans lesquelles la présence d'un brome 4 $\alpha\alpha$ axial empêcherait l'attaque du réactif par cette face. Dans ce cas particulier, la présence d'un équilibre conformationnel est mise en évidence par une augmentation de l'effet Cotton lorsque la température baisse ($\Delta\epsilon = +4,1$ à 20 °C; + 6,2 à -175 °C).

Bromocétone 3.

La variation considérable de l'effet Cotton avec la température ne laisse aucun doute quant à l'existence d'un équilibre conformationnel, la valeur de $\Delta\epsilon$ passant de -5,7 (à +20 °C) à +3,3 (à -175 °C). S'il n'est cependant pas possible de rendre compte d'une manière satisfaisante de la valeur extrêmement négative de $\Delta\epsilon$ à température ordinaire, on peut concilier la valeur de $\Delta\epsilon = +3,3$ à -175 °C avec la conformation CC 3, en admettant que le brome se trouve dans l'octant antérieur inférieur gauche. Cette conformation expliquerait d'ailleurs bien la formation de la seule bromhydrine *cis* **15**.

Dibromocétone 4.

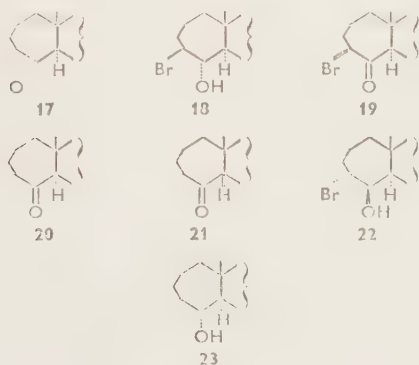
L'effet Cotton très fortement positif pour cette cétone est compatible avec les conformations CC 10 et CC 3, sans toutefois permettre de les distinguer.

Cétone éthylénique 7.

Cette cétone présente un phénomène d'homoconjugaison (8), la valeur du coefficient d'extinction passant de 23 pour la cétone saturée, à 123 pour la cétone β,γ -éthylénique. L'étude des modèles de Dreiding montre que seules les conformations C 10 et CC 3 sont favorables au recouvrement partiel des orbitales π du carbonyle et de la double liaison.

Bromhydrine 11.

La forte liaison hydrogène intramoléculaire ($\Delta\bar{\nu} = 52 \text{ cm}^{-1}$) permet d'éliminer les conformations CC 3 et C5 dans lesquelles l'angle dièdre entre la liaison C—OH et la liaison C—Br est de 97° . Les interactions des hydrogènes 4 β -H et 19-(CH₃) mises en évidence sur les modèles de Dreiding incitent à rejeter les conformations C 1 et CC 4a. On ne voit cependant aucun moyen de distinguer les conformations restantes, notamment CC 10, C 10 et CC 4 pour lesquelles l'angle dièdre considéré est respectivement de 71° , 71° et 41° .

Préparation de la A-homo (5 α) cholestanone-4a 20.

Le traitement de Poléfine 14 par l'acide paranitroperbenzoïque conduit à un seul époxyde 17, dont la configuration sera prouvée plus bas. L'ouverture de 17 par l'acide bromhydrique conduit à une bromhydrine unique 18, dont l'oxydation par le réactif de Jones, suivie d'une réduction par le zinc dans l'acide acétique, conduit à la A-homo-(5 α) cholestanone 4a 20, la bromocétone intermédiaire ayant la structure 19.

En principe, l'oxydation de Poléfine 14 peut donner naissance à 2 époxydes épimères, dont l'ouverture par l'acide bromhydrique donnera un maximum de 4 bromhydrines. L'oxydation de ces dernières est susceptible de conduire à 6 bromocétones dont la réduction par le zinc dans l'acide acétique pourra fournir trois cétones, notamment la A-homo (5 α) cholestanone-4, 1, la A-homo (5 α) cholestanone-4a 20 ou la A-homo (5 β) cholestanone-4a 21. L'expérience montre que la cétone obtenue est différente de 1. Il en découle que la bromhydrine unique est, soit le bromo-4 α A-homo (5 α) cholestanol-4a β 22, soit le bromo-4 β A-homo (5 α) cholestanol-4a α 18. L'étude des modèles de Dreiding montre que la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire est facile pour 18, alors qu'elle ne serait possible pour 22 que dans la conformation C 2 énergétiquement défavorisée par une forte interaction entre l'hydrogène 4 β et le méthyle C-19. La bromhydrine obtenue présentant une forte liaison hydrogène ($\Delta\bar{\nu} = 68 \text{ cm}^{-1}$) il paraît préférable d'attribuer à la bromhydrine la structure 18. Il en résulte que l'époxyde unique aura la configuration α . Il reste à démontrer le caractère *trans* de la jonction du cycle, dans la bromocétone, et par conséquent dans la cétone. La réduction tamponnée de la bromocétone obtenue conduit à une seule bromhydrine dont la réduction par le zinc dans l'acide acétique

conduit à Poléfine 14 connue, prouvant ainsi la configuration α de l'hydrogène en C-5, et la position *trans* des cycles A et B.

Discussion.

Il apparaît que la suite de réactions étudiée est stéréospécifique, conformément à ce que l'on pourrait prédire de l'étude des conformations des divers intermédiaires.

En effet, la conformation de Poléfine 14 est vraisemblablement identique à celle de l'acétate d'énol 5, et ne permet d'attaquer que par la face α , ce qui explique la formation de l'époxyde 17.

La conformation de l'époxyde étant voisine de celle de Poléfine correspondante (9) et l'attaque d'un nucléophile devant se faire du côté opposé à l'oxygène époxydique, il est aisé de voir sur un modèle que le substituant ne pourra attaquer qu'en C 4 β , ce qui conduit à la bromhydrine 18 en présence de HBr, ou à l'alcool 23 en présence de LiAlH₄.

Conclusion.

Il apparaît que l'analyse conformationnelle de A-homo stéroïde est bien plus complexe que celles des composés cyclohexaniques et qu'il n'existe, à ce jour, aucune méthode physique infaillible pour déterminer la ou les conformations privilégiées avec certitude, spécialement lorsque le cycle heptanique ne contient qu'un carbone sp^2 . Il est aisé de s'apercevoir que la mobilité conformationnelle est fortement réduite dès que l'on a deux carbones sp^2 adjacents. Dans ces cas, il est possible de faire des prédictions bien plus précises sur la stéréochimie des réactions. Cette constatation se vérifie lorsque d'autres facteurs viennent réduire la mobilité du cycle, comme dans le cas des B homostéroïdes et des A-homo-B non stéroïdes (10, 11).

Ce travail a été rendu possible en partie grâce à une aide financière de la Société Sorba, que les auteurs tiennent à remercier. Ils expriment également leurs vifs remerciements à Dr G. SVATZKE (Bonn) pour les D.C. à basse température, à M^{lles} HENRY et MUXIER (Strasbourg) et à MM. CANET, GRANGER et VIGNERON (Nancy) pour l'enregistrement de certaines données spectroscopiques, et M. B. REIBEL pour la préparation de produits de départ.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Les indications générales sur la méthode usuelle d'isolement et sur la présentation des résultats spectroscopiques sont données dans la référence (14). Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de microanalyse du CNRS.

Bromation de la A-homo (5 α) cholestanone-4 1.

La A-homo (5 α) cholestanone-4 1 (4 g) est dissoute dans l'acide acétique glacial (300 ml). On ajoute une solution de brome (1,7 g) dans l'acide acétique (25 ml) et de l'acide bromhydrique (3 gouttes). La décoloration est totale en moins de 10 mn. On verse dans l'eau et extrait de manière habituelle. Quatre recristallisations successives donnent la bromo-4 α A-homo (5 α) cholestanone-4 2 (1,63 g), homogène en CCM.

Les eaux-mères sont évaporées à sec sous pression réduite et chromatographées sur colonne de silice (600 g).

Le mélange éther-éther de pétrole 2:98 élué la dibromo-3,3 A-homo (5 α) cholestanone-4 4 (130 mg).

F = 141-143 °C, $[\alpha]_D = +98^\circ$ ($c = 0,24$).

Analyse C₂₈H₄₆OBr₂: Calc. %: C 60,21 H 8,30
Tr. : 60,13 8,30.

DC ($c = 0,06$): 0 (440); + 4,45 (308) max. ($T = 48$); 0 (300).

Le mélange éther de pétrole-éther 97:3 élue la bromo-4 α -A-homo (5 α) cholestanone-4 **2** (1,85 g).

F = 127-128,5 °C, $[\alpha]_D = +62^\circ$ ($c = 0,1$).

Analyse $C_{28}H_{47}OBr$: Calc. %: C 70,12 H 9,87
Tr. : 70,15 9,94.

DC ($c = 0,16$): 0 (390); + 2,30 (349) max. ($\Gamma = 44$); 0 (300).

Le mélange éther de pétrole-éther 96:4 élue la bromo-3 α -A-homo (5 α) cholestanone-4 **3** (400 mg).

F = 138,5-140 °C, $[\alpha]_D = 0^\circ$ ($c = 0,22$).

Analyse $C_{28}H_{47}OBr$: Calc. %: C 70,12 H 9,87
Tr. : 70,41 9,94.

DC ($c = 0,12$): 0 (440); + 0,22 (339) max. ($\Gamma = 18$); 0 (320); - 1,24 (390) min. ($\Gamma = 36$); 0 (270).

Un mélange éther de pétrole-éther 92:8 élue la cétone de départ **1** (600 mg).

Acétoxy-4 A-homo (5 α) cholestène-4 **5**.

La A-homo (5 α) cholestanone-4 **1** (100 mg) est chauffée à reflux avec de l'acide paratoluène sulfonique (50 mg), sous atmosphère d'azote, dans l'acétate d'isopropényle (2 ml) pendant 7 h 1/2.

Après isolement de la façon habituelle, on recrystallise dans le mélange éther-éthanol et isole l'acétate **5** (80 mg), F = 108 °C.

Une recrystallisation supplémentaire conduit à l'échantillon analytique.

F = 111-114 °C, $[\alpha]_D = +76^\circ$ ($c = 0,1$).

Analyse $C_{30}H_{50}O_2$: Calc. %: C 81,39 H 11,38
Tr. : 81,68 11,38.

IR: 1 755 et 1 692.

RMN: 1H (d) à 4,68 ($J = 4$ Hz).

A une solution de l'acétate d'énol **5** (100 mg) et d'acétate de sodium anhydre (60 mg) dans l'acide acétique (20 ml), on ajoute une solution de brome (36 mg) dans l'acide acétique (5 ml). La décoloration est instantanée. On extrait de la manière habituelle et isole la bromo-4 α -A-homo (5 α) cholestanone-4 **2** (114 mg) identifiée par comparaison avec un échantillon authentique par son point de fusion, F = 128-129 °C, son point de fusion de mélange, F = 127-128 °C, et son dichroïsme circulaire.

A-homo cholestène-5 one-4 **7**.

Une solution de bromocétone **2** (470 mg) dans le DMF (20 ml) est chauffée à reflux en présence de chlorure de lithium anhydre (400 mg), pendant 2 h 1/2. Après extraction de la manière habituelle, la chromatographie sur colonne de silice (25 g) fournit la A-homo cholestène-5 one-4 **7** (315 mg).

Une recrystallisation dans le méthanol conduit à l'échantillon analytique.

F = 108-109 °C, $[\alpha]_D = 59^\circ$ ($c = 0,1$).

Analyse $C_{28}H_{46}O$: Calc. %: C 84,35 H 11,63
Tr. : 84,07 11,50.

A-homo (5 α) cholestène-1 one-4 **8**.

La réaction précédente, appliquée à la bromocétone **3** (110 mg) fournit la A-homo (5 α) cholestène-1 one-4 **8** (70 mg).

F = 90-93 °C.

DC (dans le mélange 1-3 méthylcyclohexane-isopentane): 0 (330); + 1,35 (295) max. ($\Gamma = 37$); 0 (260); - 0,17 (246) min. ($\Gamma = 35$); 0 (240).

Éthylènedioxy-4,4 A-homo (5 α) cholestane **9**.

Une solution de la cétone **1** (1,0 g) dans l'éthylène glycol (1 ml) et l'orthoformate d'éthyle (2,5 ml), est chauffée à reflux pendant 30 mn en présence d'acide paratoluène sulfonique (70 mg). Après isolement de la façon habituelle, on recrystallise dans le méthanol. On recueille ainsi le dioxolanne **9** pur (970 mg).

F = 127-129 °C.

Analyse $C_{30}H_{52}O_2$: Calc. %: C 81,02 H 11,79
Tr. : 80,54 11,71.

Éthylènedioxy-4,4 bromo-4 α -A-homo (5 α) cholestane **10**.

A une solution de dioxolanne **9** (860 mg) dans l'éther anhydre (30 ml) on ajoute du brome (160 mg) et chauffe à reflux pendant 36 h. La décoloration n'est pas totale. Après extraction de la manière habituelle, on chromatographie sur colonne de silice (50 g) et on élue successivement:

— le dioxolanne **10**

F = 110-113 °C.

Analyse $C_{30}H_{51}O_2Br$: Calc. %: C 68,67 H 9,99
Tr. : 69,18 9,62;

— le dioxolanne de départ non transformé **9** (90 mg), identifié par comparaison avec un échantillon authentique;

— la A-homo (5 α) cholestanone-4 **1** (290 mg) identifiée par comparaison avec un échantillon authentique.

A-homo (5 α) cholestanols-4 α **11** et -4 β **12**.

a) A une solution de la cétone **1** (370 mg) dans l'éther anhydre (25 ml) on ajoute un excès d'aluminohydruure de lithium (150 mg) et chauffe à reflux pendant 1 h. Après la destruction de l'hydruure en excès par de l'éthanol (5 ml) on extrait de la manière habituelle, puis chromatographie sur colonne de silice (150 g). Le mélange éther de pétrole-éther 4:1 élue successivement le A-homo (5 α) cholestanol-4 α **11** (200 mg).

F = 121-122 °C, $[\alpha]_D = +22^\circ$ ($c = 0,36$).

Analyse $C_{28}H_{50}O$: Calc. %: C 83,51 H 12,52
Tr. : 83,76 12,71;

puis le A-homo (5 α) cholestanol-4 β **12** (165 mg).

F = 135-137 °C, $[\alpha]_D = +35^\circ$ ($c = 0,28$).

Analyse $C_{28}H_{50}O$: Calc. %: C 83,51 H 12,52
Tr. : 83,71 12,51.

b) A une solution chaude de la cétone **1** (100 mg) dans l'éthanol (10 ml), on ajoute de petits morceaux de sodium en maintenant le reflux. Lorsque toute la cétone de départ a disparu (contrôle par CCM), on ajoute de l'eau, puis de l'acide chlorhydrique dilué. Après extraction de la manière habituelle, le mélange brut est soumis à l'analyse par pouvoir rotatoire.

Celle-ci conduit au rapport **11**:**12** = 54:46.

Hydroxy-4 α bromo-4 α -A-homo (5 α) cholestane **13**.

A une solution de la bromocétone **2** (1,1 g) et d'acide borique (2 g) dans l'éthanol (250 ml) on ajoute, sous agitation, du borohydruure de sodium (500 mg) en petites fractions. Après la fin de l'addition (1 h) on continue à agiter pendant 1 h supplémentaire, puis extrait de la manière habituelle. On isole ainsi la bromhydrine **13** (1,0 g). L'échantillon analytique est obtenu par recrystallisation dans l'acétone.

F = 104-106 °C, $[\alpha]_D = +16^\circ$ ($c = 0,29$).

Analyse $C_{28}H_{49}OBr$: Calc. %: C 69,82 H 10,25
Tr. : 70,02 10,32.

A-homo (5 α) cholestène-4 **14**.

Une solution de la bromhydrine **13** (800 mg) dans l'acide acétique (30 ml) est chauffée à reflux avec un excès de poudre de zinc (400 mg), pendant 4 h. Après extraction de la manière habituelle, on filtre sur colonne de silice (15 g). L'éther de pétrole élue l'A-homo (5 α) cholestène-4 **14** (540 mg), F = 81 °C. Une recrystallisation dans le méthanol fournit l'échantillon analytique.

F = 86-88 °C, $[\alpha]_D = +76^\circ$ ($c = 0,12$).

Analyse $C_{28}H_{48}$: Calc. %: C 87,42 H 12,58
Tr. : 87,23 12,66.

IR: 3 020.

RMN: 2 H centrés à 5,3.

Bromo-3 α -A-homo (5 α) cholestanol-4 α **15**.

A une solution de la bromocétone **3** (150 mg) et d'acide borique (350 mg), dans l'éthanol (50 ml); on ajoute, en agitant, du boro-

hydruure de sodium (60 mg), par petites fractions. Après extraction et recristallisation dans le mélange éther-méthanol, on isole le bromo-3 α A-homo (5 α) cholestanol-4 α **15** (140 mg).
F = 107-108 °C.

Analyse C₂₈H₄₈OBr: Calc. %: C 69,82 H 10,25
Tr. : 69,60 10,15.

A homo (5 α) cholestène-3 16.

Une solution de la bromhydrine **15** (50 mg) dans l'acide acétique (10 ml) est chauffée à reflux pendant 1 h en présence d'un excès de poudre de zinc. Après extraction puis cristallisation dans le méthanol, on obtient le A-homo (5 α) cholestène-3 **16** (30 mg).
F = 65-67 °C, $[\alpha]_D = +31^\circ$.

Analyse C₂₈H₄₈: Calc. %: C 87,42 H 12,58
Tr. : 87,19 12,46.

Époxy-4: 4 $\alpha\alpha$ A-homo (5 α) cholestane 17.

A une solution de l'oléfine **14** (500 mg) dans l'éther (20 ml), on ajoute de l'acide paranitroperbenzoïque (310 mg) et laisse reposer à température ambiante pendant la nuit. Après extraction on filtre sur colonne de silice (100 g) et recueille l'époxyde **17** (470 mg). La recristallisation dans le méthanol fournit l'échantillon analytique.

F = 112-113 °C, $[\alpha]_D = +20,5^\circ$ ($c = 0,1$).

Analyse C₂₈H₄₈O: Calc. %: C 83,93 H 12,08
Tr. : 84,19 11,94.

IR: 839 cm⁻¹.

RMN: 2 H à 2,83 (m non résolu).

Bromo-4 β A-homo (5 α) cholestanol-4 $\alpha\alpha$ 18.

Une solution de l'époxyde **17** (330 mg) dans le chloroforme (6 ml) est agitée à température ambiante avec une solution d'acide bromhydrique à 48 % (6 ml) pendant 1 h. Après extraction on isole la bromhydrine **18** (380 mg). Une recristallisation dans le méthanol fournit l'échantillon analytique.

F = 101-103 °C.

Analyse C₂₈H₄₈OBr: Calc. %: C 69,82 H 10,2
Tr. : 69,64 10,21.

A une solution de la bromhydrine **18** (23 mg) dans le méthanol (3 ml), on ajoute de la potasse (50 mg) et chauffe pendant 5 mn au bain-marie. Lors du refroidissement l'époxyde **17** (18 mg) cristallise. Il est identifié par comparaison avec un échantillon authentique par son point de fusion, F = 114-116 °C, son point de fusion de mélange, F = 113-115 °C, et son pouvoir rotatoire, $[\alpha]_D = +19,3^\circ$.

Bromo-4 β A-homo (5 α) cholestanone-4 α 19.

Une solution de bromhydrine **18** (50 mg) dans de l'acétone, distillée sur permanganate (4 ml), est agitée à température ambiante avec une solution d'oxydant de JONES (12) (6 gouttes). L'extraction fournit la bromocétone **19** (45 mg). Une recristallisation dans le méthanol fournit l'échantillon analytique.

F = 168-171 °C, $[\alpha]_D = +32^\circ$ ($c = 0,25$).

Analyse C₂₈H₄₆OBr: Calc. %: C 70,12 H 9,88
Tr. : 70,57 10,13.

DC ($c = 0,13$): 0 (350); — 2,0 (298) min. ($\Gamma = 44$); 0 (250).

A-homo (5 α) cholestanone-4 α 20.

Une solution de la bromocétone **19** (50 mg) dans l'acide acétique (10 ml) est chauffée à reflux pendant une nuit, en présence de poudre de zinc (50 mg). Après extraction, on obtient la cétone **20** (40 mg). Une recristallisation dans le méthanol fournit l'échantillon analytique.

F = 127-129 °C, $[\alpha]_D = 3,6^\circ$ ($c = 0,12$).

Analyse C₂₈H₄₆O: Calc. %: C 83,93 H 12,08
Tr. : 83,99 12,02.

DC (dans le mélange méthylcyclohexane-isopentane 1-3): 0 (350); — 1,85 (302) min. ($\Gamma = 45$); 0 (240).

A-homo (5 α) cholestanol-4 $\alpha\alpha$ 23.

a) Une solution de bromhydrine **18** (60 mg) dans l'acétate d'éthyle (10 ml) est hydrogénée pendant la nuit en présence de platine sous 100 atm. La réaction n'étant pas complète, on effectue la séparation chromatographique sur colonne de silice (10 g) et élue successivement:

- la bromhydrine de départ **18** (15 mg);
- l'alcool **23** (36 mg).

F = 133-134,5 °C, $[\alpha]_D = +19^\circ$ ($c = 0,1$).

b) Une solution de l'époxyde **17** (33 mg) dans le THF anhydre (10 ml) est chauffée à reflux avec de l'aluminohydruure de lithium (30 mg) pendant 20 h. Après extraction et deux recristallisations successives dans l'acétone, on isole le A-homo (5 α) cholestanol-4 $\alpha\alpha$ **23** identifié par comparaison avec un échantillon authentique par son point de fusion, F = 133-139,5°, son point de fusion de mélange, F = 133-134 °C, et son spectre IR.

L'alcool **23** (20 mg) est oxydé suivant la méthode de JONES (12). On isole après cristallisation dans le méthanol, la A-homo (5 α) cholestanone-4 α **20** (15 mg), identifiée par comparaison avec un échantillon authentique, par son point de fusion, F = 127-129 °C, son point de fusion de mélange, F = 126-128 °C, et son spectre IR.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) J. LEVISALLES, G. TEUTSCH et I. TKATCHENKO, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 3194.
- (2) S. P. BAKSHI et E. E. TURNER, *J. chem. Soc.*, 194, p. 169.
- (3) R. P. HOLYSZ, *J. amer. chem. Soc.*, 1953, **75**, 4432.
- (4) J. B. JONES, J. M. ZANDER et P. PRICE, *J. amer. chem. Soc.*, 1967, **89**, 94.
- (5) J. B. JONES et J. M. ZANDER, *Canad. J. chem.*, 1969, **47**, 3501.
- (6) W. MOFFITT, R. B. WOODWARD, A. MOSCOWITZ, W. KLYNE et G. DJERASSI, *J. amer. chem. Soc.*, 1961, **83**, 4013.
- (7) J. C. JACQUESY et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 1538.
- (8) R. C. COOKSON et J. HUDEC, *J. chem. Soc.*, 1962, p. 429.
- (9) B. OTTAR, *Acta chem. scand.*, 1957, **1**, 283.
- (10) L. KOHOUT et J. FAJROS, *Coll. czech. chem. Comm.*, 1969, **34**, 3439.
- (11) M. NUSSIM et Y. MAZUR, *Tetrahedron*, 1968, **24**, 5337.
- (12) K. BOWDEN, I. M. HEILBRONN, E. R. H. JONES et B. C. L. WEEDON, *J. chem. Soc.*, 1946, p. 39.
- (13) J. LEVISALLES et J.-F. MOUCHARD, *Bull. Soc. chim.*, 1970, p. 678.
- (14) A. ABAD, M. ALLARD et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 1236.

